

热疗联合阿片类药物治疗消化系统中重度癌痛患者的临床研究

王清睿, 梁璇, 张长春*

江汉大学附属医院 肿瘤科, 湖北 武汉 430015

【摘要】 目的 观察热疗联合阿片类药物治疗消化系统中重度癌性疼痛(简称癌痛)患者的临床效果。方法 选择江汉大学附属医院肿瘤科2017年1月至2020年1月门诊或住院治疗的74例消化系统中重度癌痛患者根据镇痛方案不同分为两组,对照组($n=37$)仅采用强阿片类药物治疗癌痛,观察组($n=37$)在对照组镇痛治疗基础上加用腹腔内生场热疗,两组疗程均为30 d。采用数字分级法(NRS)评估两组患者治疗前后平均疼痛评分、暴发痛评分、24 h暴发痛次数,采用酶联免疫检测方法检测两组患者治疗前后血清 β -内啡肽(β -EP)和P物质(SP)表达水平;比较两组患者治疗期间盐酸羟考酮缓释片每日用量及不良反应发生率;采用简明疼痛评估量表(BPI)评估两组患者治疗前后生活质量。结果 两组患者治疗后平均疼痛评分、暴发痛评分、24 h暴发痛次数较治疗前均明显降低($P<0.05$),且观察组治疗后降低幅度较对照组治疗后显著($P<0.05$);两组患者治疗后血清 β -EP表达水平较治疗前显著升高($P<0.05$),而血清SP表达水平较治疗前显著降低($P<0.05$),且观察组治疗后升高和降低幅度较对照组治疗后显著($P<0.05$);观察组患者盐酸羟考酮缓释片每日用量显著少于对照组($P<0.05$),且恶心呕吐、便秘、排尿困难及肝功能损害等不良反应发生率显著低于对照组($P<0.05$);两组患者治疗后BPI评分较治疗前均显著降低($P<0.05$),且观察组治疗后降低幅度较对照组治疗后显著($P<0.05$)。结论 热疗联合阿片类药物可有效提高消化系统中重度癌痛患者镇痛效果,减少阿片类药物治疗剂量和不良反应,改善生活质量。

【关键词】 热疗; 阿片类药物; 消化系统; 癌痛

A clinical study of hyperthermia combined with opioids in treatment of patients with moderate to severe cancer pain in digestive system

Wang Qingrui, Liang Xuan, Zhang Changchun*

Department of Oncology, Affiliated Hospital of Jianghan University, Wuhan 430016, Hubei, China

*Corresponding author: Zhang Changchun, E-mail: lhxyk8888@126.com

【Abstract】 **Objective** To observe the clinical effect of hyperthermia combined with opioids in treatment of patients with moderate to severe cancer pain in digestive system. **Method** The 74 patients with severe cancer pain in the digestive system who were selected for outpatient or inpatient treatment from January 2017 to January 2020 in the Department of Oncology of Jianghan University Affiliated Hospital were divided into two groups according to different analgesia schemes. The control group ($n=37$ cases) was only applied strong opioids to treat cancer pain, while the observation group ($n=37$ cases) was used intra-abdominal hyperthermia besides the analgesia treatment. The course of treatment was 30 days in both groups. The average pain scores, burst pain scores, and 24-hour burst pain times of the two groups were evaluated by numerical rating scale (NRS) before and after the treatment. Enzyme-linked immunoassay was used to detect the expression of serum β -endorphin (β -EP) and substance P (SP) before and after treatment. The daily dosage of Oxycodone Hydrochloride Prolonged-release Tablets and the incidence of adverse reactions were compared during the treatment of two groups; Brief pain inventory (BPI) was used to assess the quality of life of the two groups before and after treatment. **Result** After treatment, the average pain score, burst pain score, and

基金项目:武汉市卫生健康委医学科科研项目(WX19D57)

*通信作者:张长春, E-mail: lhxyk8888@126.com

24-hour burst pain times of the two groups were significantly lower than those before treatment ($P<0.05$), and the reduction in observation group after treatment was more significant than that in control group ($P<0.05$); the serum β -EP expression level of the two groups after treatment was significantly higher than that before treatment ($P<0.05$), while the serum SP expression level was significantly lower than that before treatment ($P<0.05$), and the range of increase and decrease in observation group after treatment was more obvious than that after treatment in control group ($P<0.05$); the daily dosage of Oxycodone Hydrochloride Prolonged-release Tablets in observation group was significantly less than that in control group ($P<0.05$), and the incidence of adverse reactions such as nausea and vomiting, constipation, dysuria, and liver damage were significantly lower than those in control group ($P<0.05$); the quality of life scores for the two groups after treatment were significantly lower than those before treatment ($P<0.05$), and the reduction in observation group after treatment was more significant than that after treatment in control group ($P<0.05$). **Conclusion** Hyperthermia combined with opioids can effectively improve the analgesic effect of patients with moderate to severe cancer pain in digestive system, reduce the dose and adverse reactions of opioids, and improve the quality of life.

【Key words】 Hyperthermia; Opioids; Digestive system; Cancer pain

近年来, 消化系统恶性肿瘤的发病率及患病率呈明显升高的趋势, 此疾病尤其是癌性疼痛(简称癌痛)对患者的生活质量造成严重影响^[1]。超过50%的癌症患者可出现中重度癌痛, 但较多患者未得到有效控制^[2]。针对消化系统中重度癌痛患者, 目前临床首选阿片类药物用于镇痛治疗, 由于其没有“天花板效应”, 可根据患者癌痛严重程度相应增加药物剂量, 直至癌痛得到有效控制, 可始终贯穿于整个癌痛治疗过程中, 但随着阿片类药物治疗剂量的增大, 其不良反应发生率也会逐渐升高, 此外部分患者仍依靠单一药物治疗镇痛效果不够理想^[3]。因此, 在应用阿片类药物的基础上需辅助其他镇痛方法以提高镇痛效果和减少不良反应发生率^[4]。热疗是通过人工方式在人体组织中产生热效应的纯物理性治疗方法, 其可使得肿瘤病灶组织获得较高温度及较长蓄热时间, 利用细胞毒效应、生物学效应杀灭肿瘤细胞, 还可有效避免周围正常细胞受到损伤, 还明显降低感觉神经的兴奋性, 从而达到镇痛的治疗效果^[5,6]。本研究拟观察热疗联合阿片类药物治疗消化系统中重度癌痛患者的临床效果, 从而为癌痛患者寻找有效的镇痛方法。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选择江汉大学附属医院肿瘤科2017年1月至2020年1月门诊或住院治疗的74例消化系统中重度癌痛患者作为研究对象, 根据镇痛方案不同分为两组, 对照组($n=37$ 例): 男22

例, 女15例, 年龄42~73岁, 平均年龄(58.7 ± 12.2)岁; 病程7~18个月, 平均病程(12.1 ± 3.2)个月, 肿瘤疾病类型为结直肠癌12例、胰腺癌8例、肝癌8例、胃癌6例、胆囊癌3例, 肿瘤疾病分期为Ⅲ期13例、Ⅳ期24例, 癌痛程度为中度11例、重度26例。观察组($n=37$ 例): 男25例, 女12例, 年龄44~75岁, 平均年龄(59.5 ± 12.9)岁; 病程6~17个月, 平均病程(11.6 ± 3.1)个月, 肿瘤疾病类型为结直肠癌14例、胰腺癌7例、肝癌7例、胃癌5例、胆囊癌4例, 肿瘤分期为Ⅲ期15例、Ⅳ期22例, 癌痛程度为中度13例、重度24例。两组患者在性别、年龄、病程、肿瘤疾病类型、肿瘤疾病分期及癌痛程度等方面比较差异无统计学意义($P>0.05$)。研究方案已通过院伦理委员会审核, 伦理批号: WSHIRB-K-2022005。

1.2 纳入及排除标准 纳入标准: ①所有患者根据术前影像学检查、术后组织病理学检查及其他实验室检查均已确诊; ②所有患者及其家属均详细了解过研究方案的具体细节, 且患者具有较好的治疗依从性, 签字同意参与本研究; ③所有患者预期生存时间均超过30 d。排除标准: ①对阿片类药物有严重不良反应或存在热疗禁忌证的患者; ②言语交流障碍、精神系统功能严重障碍、意识功能异常的患者; ③合并有其他原因导致机体疼痛的患者; ④依从性较差或无法配合研究的患者。

1.3 治疗方法 对照组患者仅采用盐酸羟考酮缓释片(萌蒂中国制药有限公司生产, 国药准字: J20140125, 40 mg/片)治疗癌痛, 根据医嘱每间隔

12 h 口服治疗; 观察组在对照组镇痛治疗基础上加用腹腔内生场热疗, 仪器为 NRL-III 型内生场肿瘤热疗机(吉林长春迈达公司生产), 具体操作方法: 在患者皮肤及直肠等部位共放置 6 个测温电极(根据肿瘤病灶部位选择具体电极部位), 由热疗机电脑系统控制体温在 41.0~43.0℃ 范围内, 每次操作时间为 45 min, 每日间隔 1 次进行操作。两组疗程均为 30 d。

1.4 观察指标

1.4.1 癌痛相关指标检测 癌痛程度采用数字分级法(numerical rating scale, NRS)进行评估, 0 分为无痛, 1~3 分为轻度疼痛, 4~7 分为中度疼痛, 8~10 分为重度疼痛。比较两组患者治疗前后平均疼痛评分、暴发痛评分、24 h 暴发痛次数。

1.4.2 细胞因子检测 采集两组患者治疗前后空腹静脉血 5 ml, 高速离心后分离获得上层血清, 采用酶联免疫检测方法检测血清 β -内啡肽(β -endorphin, β -EP)和 P 物质(substance P, SP)表达水平, 试剂盒均购自深圳中山生物技术有限公司, 根据试剂盒说明书由本院检验科医师进行检测。

1.4.3 镇痛药物治疗剂量及不良反应发生情况比较 两组患者治疗期间盐酸羟考酮缓释片每日用药量及恶心呕吐、便秘、头昏嗜睡、谵妄幻觉、排尿困难、肝功能损害、呼吸抑制等不良反应发生率。

1.4.4 生活质量评估 采用简明疼痛评估量表(brief pain inventory, BPI) 评估两组患者治疗前后生活质量, 该量表包含日常生活、情绪、行走能力、日常工作、与他人关系、睡眠、生活兴趣等项目, 每个项目评分分值范围为 0~10 分, 分值越高提示患者生活质量越差。

1.5 统计学方法 应用 SPSS21.0 统计软件进行数据统计分析, 计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示, 采用 t 检验进行比较; 计数资料采用 χ^2 检验进行比较。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后癌痛相关指标比较 两组患者治疗后平均疼痛评分、暴发痛评分、24 h 暴发痛次数较治疗前均明显降低($P<0.05$), 且观察组治疗后降低幅度较对照组治疗后更为明显($P<0.05$), 见表 1。

2.2 两组患者治疗前后血清 β -EP、SP 表达水平比较 两组患者治疗后血清 β -EP 表达水平较治

疗前明显升高($P<0.05$), 而血清 SP 表达水平较治疗前明显降低($P<0.05$), 且观察组治疗后升高和降低幅度较对照组治疗后更为明显($P<0.05$), 见表 2。

2.3 两组患者镇痛药物治疗剂量及不良反应发生情况比较 观察组患者盐酸羟考酮缓释片每日用药量明显少于对照组($P<0.05$), 且恶心呕吐、便秘、排尿困难及肝功能损害等不良反应发生率明显低于对照组($P<0.05$), 见表 3。

2.4 两组患者治疗前后生活质量评分比较 两组患者治疗后生活质量评分较治疗前均明显降低($P<0.05$), 且观察组治疗后降低幅度较对照组治疗后更为明显($P<0.05$), 见表 4。

表 1 两组患者治疗前后癌痛相关指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	平均疼痛评分(分)	暴发痛评分(分)	24 h 暴发痛次数(次)
对照组				
治疗前	37	5.76 \pm 1.32	7.42 \pm 0.95	3.32 \pm 0.71
治疗后	37	4.50 \pm 1.13*	6.31 \pm 0.82*	2.60 \pm 0.62*
观察组				
治疗前	37	5.83 \pm 1.35	7.49 \pm 0.97	3.35 \pm 0.74
治疗后	37	3.37 \pm 0.96**	5.54 \pm 0.75**	1.92 \pm 0.55**

注: 与同组治疗前比较, * $P<0.05$; 与对照组同时时间点比较, ** $P<0.05$ 。

表 2 两组患者治疗前后血清 β -EP、SP 表达水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	β -EP(ng/L)	SP(ng/L)
对照组			
治疗前	37	41.15 \pm 8.03	76.64 \pm 21.07
治疗后	37	49.62 \pm 9.17*	57.13 \pm 16.85*
观察组			
治疗前	37	40.94 \pm 8.11	77.08 \pm 20.83
治疗后	37	58.73 \pm 9.34**	44.45 \pm 14.33**

注: 与同组治疗前比较, * $P<0.05$; 与对照组同时时间点比较, ** $P<0.05$ 。

3 讨论

目前临床针对中重度癌痛的镇痛药物主要为强阿片类药物, 其通过激活活化去甲肾上腺素、5-羟色胺等不同神经递质系统而减轻疼痛反应^[7-8], 其作用机制主要为: 作用于神经元末梢和突触后膜的阿片受体, 有效抑制神经递质的合成和释放过程; 有效抑制脊髓丘脑束上传神经元; 作用于大脑、脑干等部位的疼痛中枢系统, 有效抑制下行疼痛反应。本研究中采用的盐酸羟考酮缓释片为阿片受体激动剂, 具有两相吸收的药理特点, 由于此药物含有控释成分, 镇痛作用持续时间较长, 可维

表3 两组患者镇痛药物治疗剂量及不良反应发生情况比较

组别	例数	盐酸羟考酮缓释片 每日用量($\bar{x}\pm s$, mg)	不良反应[例(%)]						
			恶心呕吐	头昏嗜睡	便秘	谵妄幻觉	排尿困难	肝功能损害	呼吸抑制
对照组	37	57.43±17.82	18(48.65)	11(29.73)	25(67.57)	3(8.11)	12(32.43)	13(35.14)	2(5.41)
观察组	37	39.05±13.67	7(18.92)	9(24.32)	12(32.43)	2(5.41)	3(8.11)	4(10.81)	1(2.70)
χ^2 值		4.749	5.637	1.294	5.905	1.175	5.135	4.250	1.128
P 值		0.013*	0.001*	0.108	0.001*	0.132	0.007*	0.022*	0.141

表4 两组患者治疗前后生活质量评分比较 ($\bar{x}\pm s$, 分)

组别	例数	日常生活	情绪	行走能力	日常工作	与他人关系	睡眠	生活兴趣
对照组								
治疗前	37	7.84±1.55	7.41±1.40	7.17±1.32	7.24±1.21	6.98±1.16	7.15±1.26	7.03±1.19
治疗后	37	6.31±1.24*	6.12±1.10*	5.86±1.02*	6.03±0.97*	5.83±0.93*	5.92±1.05*	5.89±1.01*
观察组								
治疗前	37	7.78±1.61	7.47±1.33	7.25±1.41	7.30±1.17	7.05±1.22	7.19±1.33	7.10±1.24
治疗后	37	5.02±1.13**	4.92±0.95**	4.80±0.91**	5.12±0.89**	4.91±0.84**	4.84±0.93**	4.94±0.97**

注:与同组治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组同时时间点比较,** $P<0.05$ 。

持稳定的血药浓度,可快速、高效地缓解中重度癌痛,从而显著改善患者的生活质量^[9,10]。但消化系统中重度癌痛患者的病情逐渐进展,可突然出现癌痛加重的现象,因此需增加镇痛药物的使用剂量,进而使得患者极易出现各种药物不良反应^[11]。因此,需要联合其他辅助镇痛方法以提高镇痛效果和减少阿片类药物的使用剂量。

肿瘤热疗不但可直接杀伤肿瘤细胞^[12,13],其作用机制主要为:①有效抑制肿瘤细胞DNA、RNA及蛋白质等物质的合成过程,从而诱导细胞出现凋亡现象;②影响细胞膜、骨架等生理结构,显著性改变细胞酶的生物学活性功能,有效抑制细胞呼吸;③阻滞正常的细胞周期,对肿瘤病灶组织也具有间接的杀伤作用,在热效应作用下肿瘤病灶组织微循环状态出现严重障碍,血流量明显减少,同时有效抑制病灶组织内新生血管的形成,还可通过诱导热休克蛋白HSP70的表达,从而明显增强机体对肿瘤的免疫作用^[14]。本研究采用的内生场热疗系统将不同频率的高频电流交叉作用于人体组织,从而选择性产生内生电场,其能量被组织完全吸收后转化成为热能,进而产生内生热,最终达到治疗肿瘤疾病的目的。其治疗优点为热场分布较为均匀,有效避免体表受到灼伤,从而弥补常规热疗易导致皮下脂肪硬结的缺点。目前内生场热疗已广泛应用于较多恶性肿瘤的治疗中,疗效显著,不良反应轻微^[15,16]。

本研究显示,观察组治疗后平均疼痛评分、暴

发痛评分、24 h暴发痛次数等癌痛相关指标较对照组治疗后明显改善,提示热疗联合阿片类药物的镇痛效果优于单一使用阿片类药物。分析原因在于,内生场热疗产生的热效应使得肿瘤周围组织血管明显扩张,细胞膜的通透性明显升高,血流量显著性增加,从而改善局部生理代谢及组织缺氧程度,最终起到镇痛的治疗目的^[17]。此外,内生场热疗可有效调控机体自主神经功能,降低交感神经的紧张度,从而舒缓患者的紧张心理情绪,在某种程度上起到减轻疼痛的作用。内生场热疗还可通过杀灭肿瘤细胞而控制肿瘤组织的生长速度,并且促进炎性渗出液的吸收而减轻水肿严重程度,最终有效减轻肿瘤组织压迫左右及局部组织水肿所引起的癌痛。血清 β -EP和SP均为敏感性和特异性较高的疼痛标志物^[18]。 β -EP是一种内源性镇痛物质,一般情况其血清表达水平较低,在各种疼痛因素刺激作用下其血清表达水平显著性升高,可起到镇痛的作用^[19]。SP则是一类与疼痛相关的兴奋性递质因子,主要作用是传递痛觉信息,其血清表达水平显著性升高可进一步加重疼痛的严重程度^[20]。本研究显示,观察组治疗后血清 β -EP表达水平升高和血清SP表达水平降低较对照组治疗后更为明显,提示与单一使用阿片类药物镇痛比较,热疗联合阿片类药物可明显增强血清 β -EP的表达和抑制血清SP的表达,从而起到缓解癌痛的治疗目的。此外研究显示,观察组患者盐酸羟考酮缓释片每日用量明显少于对照组,

且不良反应发生率明显低于对照组,分析原因主要为热疗联合阿片类药物用于消化系统中重度癌痛患者后减少了阿片类药物的使用剂量,进而避免因药物使用剂量过多所致的不良反应。研究还发现,观察组治疗后生活质量评分较对照组治疗后明显降低,提示热疗联合阿片类药物较单一使用阿片类药物可明显改善消化系统中重度癌痛患者的生活质量,分析原因与其镇痛效果理想和减少药物不良反应密切相关。

综上所述,热疗联合阿片类药物可有效提高消化系统中重度癌痛患者镇痛效果,减少阿片类药物治疗剂量和不良反应,改善生活质量。

参考文献

- [1] BRUEL B M, BURTON A W. Intrathecal therapy for cancer-related pain [J]. *Pain Med*, 2016, 17(12): 2404-2421.
- [2] JUST J M, BINGENER L, BLECKWENN M, et al. Risk of opioid misuse in chronic non-cancer pain in primary care patients—a cross sectional study [J]. *Bmc Family Practice*, 2018, 19(1): 92-100.
- [3] 陈桂明, 付艳雯, 彭冰, 等. 长短效阿片类药物滴定治疗中重度癌痛患者的对比研究 [J]. *临床肿瘤学杂志*, 2017, 22(11): 1026-1030.
- [4] PAICE J A, PORTENOY R, LACCHETTI C, et al. Management of chronic pain in survivors of adult cancers: American society of clinical oncology clinical practice guideline [J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(27): 3325-3345.
- [5] 中日医学科技交流协会热疗专业委员会, 中华医学会放疗分会热疗专业委员会. 中国肿瘤热疗临床应用指南(2017.V1.1) [J]. *中华放射肿瘤学杂志*, 2017, 26(4): 369-375.
- [6] 周欣峰, 姬舒荣, 陈中皓, 等. 腹腔灌注化疗联合内生场热疗治疗胰腺癌恶性腹水的疗效 [J]. *现代生物医学进展*, 2016, 16(1): 111-114.
- [7] 朱士合, 王晓丽, 李平, 等. 强阿片类药物在不同消化系统状况下晚期中重度癌痛患者中的镇痛价值研究 [J]. *实用药物与临床*, 2016, 19(5): 588-590.
- [8] 丁昭珩, 姚晓祥, 肖元元, 等. 单纯强阿片类药物与腹腔内生场热疗联合强阿片类药物治疗癌痛的效果分析 [J]. *国际医药卫生导报*, 2021, 27(8): 1190-1193.
- [9] 喻超, 隋成君, 王秋石. 盐酸羟考酮缓释片联合盐酸吗啡片用于门诊中重度癌痛患者药物初始剂量滴定的临床观察 [J]. *中国医科大学学报*, 2020, 49(1): 71-75.
- [10] 孙燕. 盐酸羟考酮缓释片治疗晚期癌症疼痛的临床效果观察 [J]. *中国药物与临床*, 2020, 20(7): 1107-1108.
- [11] 魏黎, 肖红, 谢元明, 等. 奥施康定联合复方苦参注射液治疗骨转移癌痛临床疗效以及对患者生命质量、癌痛情况影响研究 [J]. *陕西医学杂志*, 2018, 47(12): 1626-1628.
- [12] 卢朋, 刘珈, 何正文, 等. 热疗在胶质瘤治疗中的研究进展 [J]. *中华放射肿瘤学杂志*, 2020, 29(8): 691-694.
- [13] 李征, 米登海, 曹农, 等. 胸腔化疗联合热疗治疗肺癌胸水有效性及安全性的系统评价 [J]. *现代肿瘤医学*, 2018, 26(7): 1032-1038.
- [14] 于娇, 田应选, 彭建美, 等. 调强放疗联合内生场热疗治疗恶性肿瘤骨转移性疼痛的临床研究 [J]. *现代肿瘤医学*, 2019, 27(22): 4069-4073.
- [15] ISSELS R D, LINDNER L H, VERWEIJ J, et al. Effect of neoadjuvant chemotherapy plus regional hyperthermia on long-term outcomes among patients with localized high-risk soft tissue sarcoma: The eortc 62961-esho 95 randomized clinical trial [J]. *JAMA Oncol*, 2018, 4(4): 483-492.
- [16] 徐敏, 胡建新, 陈永发. 热疗联合放疗治疗局部晚期宫颈癌的远期疗效分析 [J]. *现代肿瘤医学*, 2020, 28(8): 1351-1353.
- [17] 王启船, 王青, 万里新, 等. 深部热疗对老年非小细胞肺癌患者临床多项指标的研究 [J]. *临床肺科杂志*, 2018, 23(7): 1232-1235.
- [18] 杜亚青. 活络效灵丹辨证辅助治疗对中重度癌性疼痛的镇痛效应研究 [J]. *重庆医学*, 2017, 46(10): 1404-1407.
- [19] ALKATAN M, BAKER J R, MACHIN D R, et al. Improved Function and Reduced Pain after Swimming and Cycling Training in Patients with Osteoarthritis [J]. *J Rheumatol*, 2016, 43(3): 666.
- [20] CARR R A, ROCH A M, XIN Z, et al. Prospective Evaluation of Associations between Cancer-Related Pain and Perineural Invasion in Patients with Resectable Pancreatic Adenocarcinoma [J]. *J Gastrointest Surg*, 2017, 21(10): 1658-1665.